



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

Offenlegungsschrift  
DE 41 29 535 A 1

51 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
C 07 J 71/00  
A 61 K 31/58

21 Aktenzeichen: P 41 29 535.8  
22 Anmeldetag: 5. 9. 91  
43 Offenlegungstag: 12. 3. 92

DE 41 29 535 A 1

30 Unionspriorität: 32 33 31  
07.09.90 US 578942

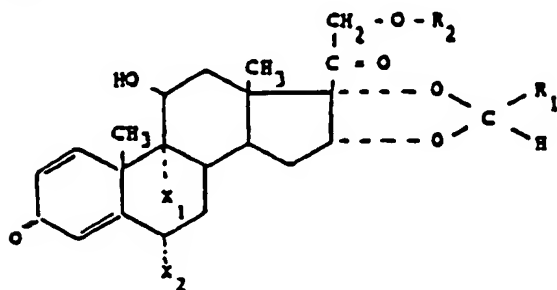
71 Anmelder:  
Especialidades Latinas Medicamentos Universales,  
S.A.(ELMU, S.A.), Madrid, ES

74 Vertreter:  
Eisenführ, G., Dipl.-Ing.; Speiser, D., Dipl.-Ing., 2800  
Bremen; Strasse, J., Dipl.-Ing., 8000 München;  
Rabus, W., Dr.-Ing.; Brügge, J., Dipl.-Ing., 2800  
Bremen; Maiwald, W., Dipl.-Chem.Dr., 8000  
München; Klinghardt, J., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte,  
2800 Bremen

72 Erfinder:  
Calatayud, José; Conde, José Ramón; Luna,  
Manuel, Madrid, ES

54 Neue Prega-1,4-dien-3,20-dion-16-17-acetal-21-ester, Verfahren zur Herstellung, Zusammensetzung und Methoden zur Behandlung

57 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in Form eines R-Epimeres, eines S-Epimeres oder einer Stereoisomerenmischung von R- und S-Epimeren bezogen auf die Orientierung der Substituenten am Kohlenstoffatom der Position 22, neue Zwischenprodukte und eine Methode zu deren Herstellung durch hydrolytische Ketalisierung und die Verwendung solcher Verbindungen als Medikamente und/oder therapeutische Agentien.

DE 41 29 535 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung betrifft pharmakologisch aktive Verbindungen und ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und ihrer Zwischenprodukte. Die Erfindung beschreibt ebenso die in diesen Verbindungen enthaltenen pharmazeutischen Zusammensetzungen und ihre Anwendung in der Behandlung von Entzündungen.

Ein weiteres Ziel der Erfindung betrifft darüber hinaus die Herstellung bestimmter Glukokortikoide, die die Kombination einer höher anti-entzündlichen Aktivität im Anwendungsbereich und eine niedrigere systemische Glukokortikoidaktivität besitzen.

Seitdem Kendall und Reichaten die Wirksamkeit der Kortisone in der Behandlung von Gelenkrheumatismus entdeckt haben (wofür sie den Nobelpreis erhielten), gab es vielfache Bemühungen, die Grundstruktur zu ermitteln, die für die Glukokortikoidwirksamkeit ebenso wie für den Stoffwechsel und den Reaktionsmechanismus verantwortlich ist. Seit dieser Zeit sind zahlreiche, unterschiedliche synthetische Stoffe vorhanden, die das Aktivitätspotential des ersten identifizierten Produktes übertreffen.

Die klinische Wirksamkeit der Kortikosteroide führte zur Isolierung, Identifizierung und Synthese. Die Manipulation der Grundstrukturen erlaubte eine breite Vielfalt an synthetischen Analoga, in welchen die andauernde Suche nach größerer Wirksamkeit und die Zunahme des Verhältnisses therapeutische Wirksamkeit/nachteilige systemische Reaktion enthalten ist.

Der toxische Effekt konnte nicht vermindert werden, und es ist in diesem Zusammenhang wichtig festzustellen, daß die Kortikosteroide Produkte mit einer rein pharmakologischen Wirkung, aber auch mit einer ausgeprägten Akkumulationsfähigkeit in verschiedenen Geweben ausgestattet sind, die bis zum abrupten Ausbruch einer Katastrophe unbemerkt bleiben.

In allen untersuchten Produkten erscheinen die therapeutischen Effekte, die Effekte auf die Proteine und den Kohlenhydratstoffwechsel gleichzeitig, wodurch der Eindruck entsteht, daß die gesuchten Effekte und die nachteiligen Reaktionen vom demselben Rezeptortyp vermittelt werden, und daß diese Rezeptoren identisch sind für alle Kortikosteroide.

Die Änderung der molekularen Struktur kann eine Vielzahl an biologischen Aktivitäten der Kortikosteroide verursachen. Dies hat Veränderungen in der Absorption, in der Proteinbindung, im Stoffwechsel, in der Absonderung, in der Bioverfügbarkeit und in der intrinsischen Aktivität in der Biophase zur Folge.

In den fünfziger Jahren setzte die Einführung der systemischen Kortikosteroide zur Behandlung von Asthma einen Meilenstein, der durch das Auftreten von Nebeneffekten überschattet wurde.

Diese Tatsache führte zu der Anwendung von Kortikosteroiden durch Inhalation, da angenommen wurde, daß die Reduzierung der Menge an Medikament, die zur Kontrolle der Symptome notwendig ist, es andererseits auch ermöglichen müßte, die Nebeneffekte zu reduzieren. Die ersten, in Aerosolform entwickelten Kortikosteroidpräparate wurden von einer veränderlichen Wirksamkeit und systemischen Nebeneffekten begleitet.

Das Auftreten von höher aktivierten Derivaten erlaubte die Darstellung von lokalen Formulierungen, die eine höhere relative Aktivität kombiniert mit einer niedrigeren systemischen Wirkung besitzen. Zwei Gründe sind für dieses Verhalten verantwortlich:

1. Obwohl die Produkte lokal absorbiert werden können, metabolisieren sie sehr schnell zu den weniger aktiven Formen.
2. Die zu empfehlenden Dosierungen sind diejenigen, die keine systemischen Effekte produzieren, indem sie die Hypothalamo-Hirnanhangdrüse-Adrenal-Achse innerhalb des therapeutischen Anwendungsbereiches nicht unterdrücken.

Die Kortikosteroide, die in Aerosolform verabreicht werden, was einen höheren positiven Effekt zur Folge hat, sind Beclomethasondipropionate, Betamethasonvalerate, Budesonide, Flunisolide und Triamcinolonacetone.

Die Philosophie, die versucht, die lokalen Effekte von den systemischen Effekten zu trennen, führte zu Untersuchungen an einer Serie von Kortikosteroidderivaten mit unterschiedlichen Lokalwirkungen und geringfügigen oder keinen systemischen Effekten.

Die Ziele dieser Reihe werden entscheidend durch die folgenden Faktoren beeinflusst:

- a) Höhere Konzentration in der Biophase (Lungen- oder Hautoberflächenrezeptoren)
- b) Geringe lokale Absorption
- c) Geringe Gastrointestinalabsorption
- d) Ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber hepatischen Oxydasen und anderen Inhibitorenzymen
- e) Kurze Halbwertszeit
- f) Niedrige intrinsische oder systemische Aktivität.

Ziel dieser Erfindung ist es, sich so dicht wie möglich einem Medikament anzunähern, das die gesamten, vorher genannten Eigenschaften enthält, um möglichst ein ideales lokales Kortikostereoid mit der Kenntnis zu produzieren, daß dieses therapeutische Agens trotz seiner Nachteile eine große Zukunft vor sich hat.

Ein Plan wurde aufgestellt, um bestimmte Kortikosteroidderivate zu entwickeln, in welchen eine intensive, lokale pharmakologische Aktivität mit keinen oder nur minimalen systemischen Effekten kombiniert ist.

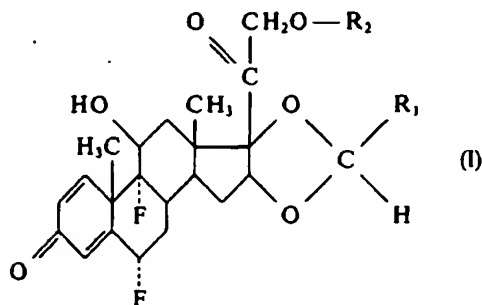
In der Synthese von 16,17-Acetalen der Kortikosteroide wird eine Mischung von Epimeren hinsichtlich der Bildung eines neuen asymmetrischen Zentrums am C-22 erhalten. Die Trennung der beiden Epimere erfolgt durch Säulenchromatographie (LC) oder präparative HPLC-Techniken, die nur schwer in der Industrie anwend-

bar sind, aufgrund der begrenzten Produktmengen, die in dem jeweiligen Verfahren bearbeitet werden können. In dem hier vorliegenden Verfahren wird eines der Epimere, das (22 S)-Epimer (das aktivste Epimer) durch die hydrolytische Ketalisierung von Estern erhalten, die aus den C-16-, C-17- und C-21-Hydroxylgruppen gebildet werden, in welchen aber die Ester am C-21 keine Hydrolyse eingehen. In Abhängigkeit vom ausgewählten Katalysator ist es möglich, entweder die Bildung einer Mischung von Epimeren (22 R,S)- oder die selektive Bildung des (22 S)-Epimers zu begünstigen. Ein Verfahren dieser Art wurde bisher nicht beschrieben. Die europäische Patentanmeldung 01 64 636 offenbart ein Verfahren der Transketalisierung von Acetoniden durch Umwandlung besagter Acetonide in Acetalen in Gegenwart von Aldehyden und Fluor- oder Chlorwasserstoffsäure in einem wäßrigen Medium. Grundsätzlich wird die Fluorwasserstoffsäure allgemein bei Temperaturen zwischen 0 und  $-30^{\circ}\text{C}$  eingesetzt, wobei die Epimere aus den gebildeten Acetalen entstehen. Es wurde keine andere Entgegenhaltung gefunden, welche Selektivität gegenüber dem einen oder anderen Epimer beschreibt.

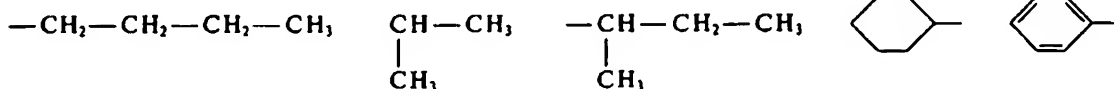
Das Verfahren, das Gegenstand dieser Erfindung ist, betrifft die Möglichkeit der Herstellung von (22 S)-Epimeren oder (22 R,S)-Mischungen von Acetalen vorher ausgewählter Triester, während das erwünschte Radikal an C-21 erhalten bleibt und wobei diese Ester leicht erhältlich sind. Das Verfahren wird bei Raumtemperatur unter Verwendung einer Lösung von trockener HCl in wasserfreien, organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Gewinnung des R-Epimers erfolgt, ausgehend von der (22 R,S)-Mischung, mittels präparativer HPLC-Chromatographie.

Die sterische Hinderung des eingeführten Acylradikals und ein spezifischer Katalysator erschweren die Bildung des (22 R)-Epimers. Wenn der gewählte Katalysator extrem aktiv ist, werden Mischungen dieser Isomere erhalten. Die charakteristische, sterische Hinderung ist verbunden mit einem Ansteigen der Reaktionszeit, die aber keine Verschlechterung der Bildung des Endproduktes durch Hydrolyse, Nebenreaktionen usw., unter den Bedingungen, unter denen das Verfahren stattfindet, verursacht. Das Verfahren verwendet keine korrosiven oder gefährlichen Reagentien, beispielsweise Fluorwasserstoff, und auch keine extremen Temperaturen (unter  $0^{\circ}\text{C}$ ), alles Merkmale, die für die Produktion in der Industrie nützlich sind.

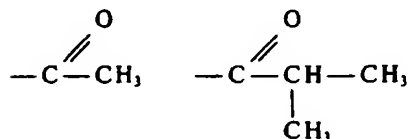
Die Verbindungen dieser Erfindungen werden durch folgende Formeln charakterisiert:



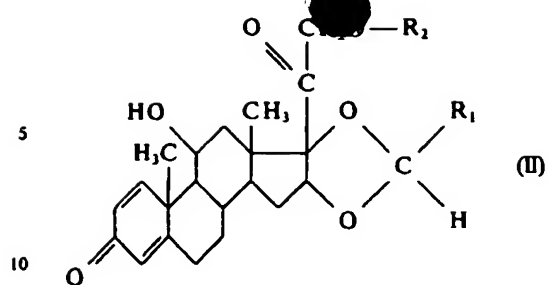
$R_1$  stellt die folgenden Radikale dar:



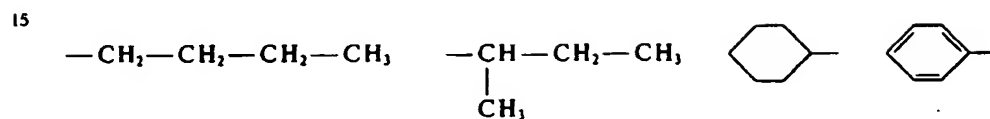
(und)  $R_2$  repräsentiert die Radikale:



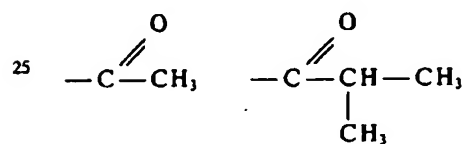
und für die Formel:



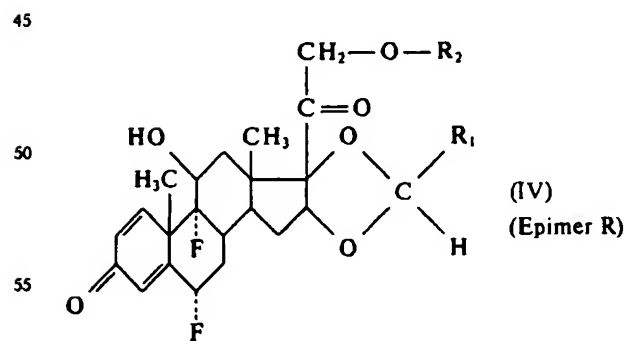
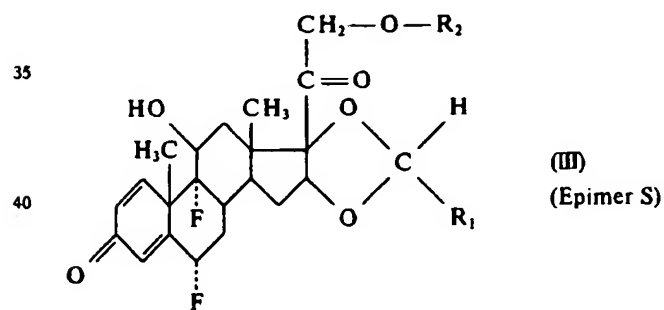
$R_1$  stellt die Radikale dar:



20  $R_2$  stellt die Radikale dar:

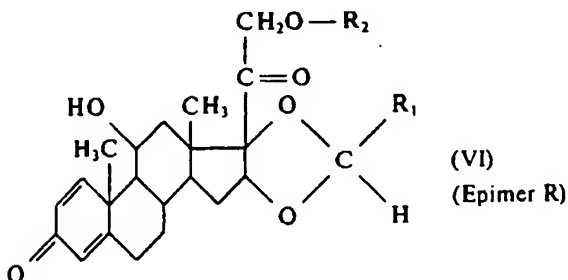
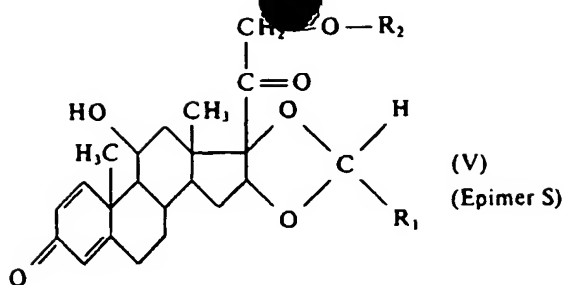


30 Jede dieser Verbindungen existiert in zwei diastereomeren Formen, welche bezogen auf die Formeln (I) und (II) folgendermaßen symbolisiert werden:



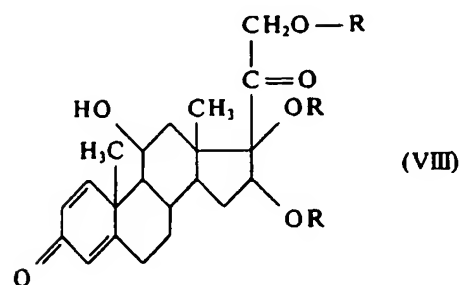
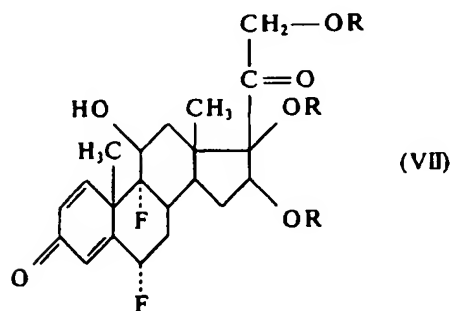
60

65



Die Diastereomere (III), (IV), (V) und (VI) unterscheiden sich in ihrer Konfiguration am C-22 (asymmetrischer Kohlenstoff). Diese Diastereomere werden als S- und R-Epimere bezeichnet.

Die Verbindungen dieser Erfindung werden durch hydrolytische Ketalisierung — mit einem geeigneten, adäquaten Katalysator, der jeweils eingesetzt wird — aus den am C-16, C-17 und C-21 veresterten Verbindungen hergestellt, die die folgenden Strukturen besitzen:



in welchem R einem Acetyl- oder Isobutylradikal entspricht.

Die Zwischenprodukte der Formeln (VII) und (VIII) werden aus den entsprechenden hydroxylierten Derivaten durch Acylierung eines geeigneten Anhydrids im basischen Medium hergestellt. Diese Derivate entsprechen denen, deren Hydroxylgruppen an den Kohlenstoffatomen C-16, C-17 und C-21 verestert sind. Die Hydroxylgruppe an Kohlenstoff C-11 wird unter diesen Bedingungen nicht verestert, sondern eine Acylierung findet statt; nur mit bestimmten Anhydriden werden kleine Mengen um 1% produziert, die als Verunreinigung behandelt und als solche während der Reinigung entfernt werden. Wenn die Menge der vorliegenden Anhydride in der Reaktion kontrolliert wird, werden die Ester, die aus der Hydroxylgruppe am C-11 entstehen, nur in kleinen Mengen erhalten. Infolgedessen sollte die Molzahl der entsprechenden Anhydride den Faktor 25 in bezug auf die Molzahl der Kortikosteroide nicht übersteigen, so daß eine Alkylierung an der C-11-Hydroxylgruppe nicht stattfinden oder nur eingeschränkt möglich sein kann, wie zuvor dargelegt wurde. Die Temperatur der Reaktion ist ein weiterer wichtiger Faktor, und die idealen Bedingungen für die Acylierung der C-21, C-16 und C-17-Hy-

roxygruppen sind Temperaturen im Bereich von 15–45°C. Oberhalb dieser Temperatur können größere Mengen an tetraacylierten Produkten entstehen.

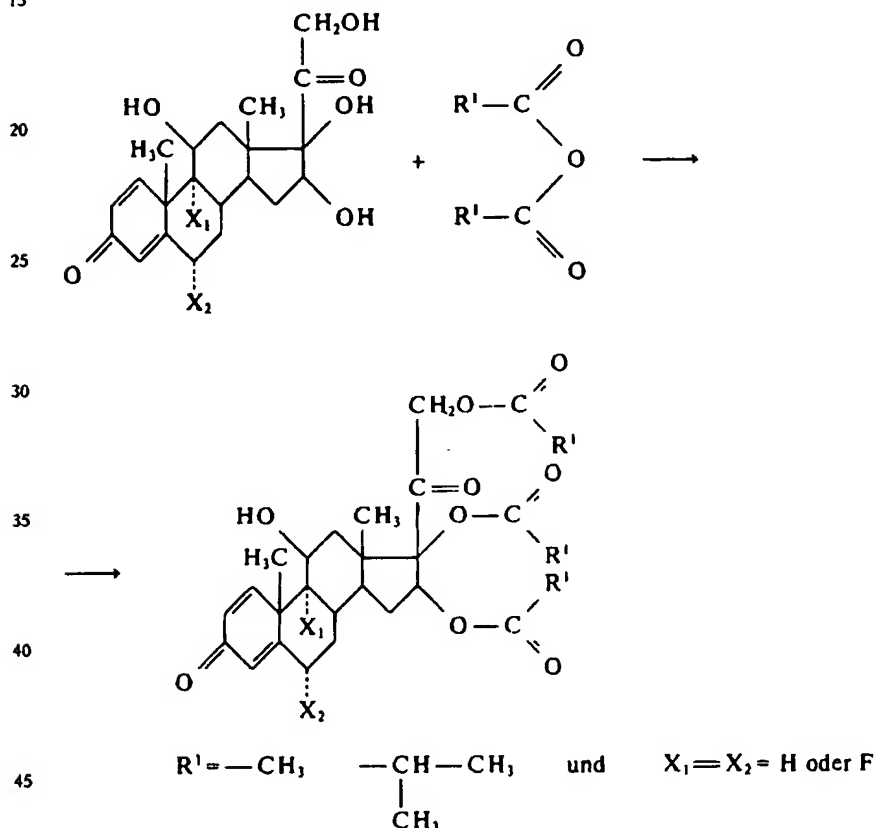
Die Reaktionszeit sollte 4 h nicht übersteigen. Die bevorzugte Reaktionszeit für die meisten Kortikosteroide und Anhydride beträgt 1,5–2 h.

- 5 Pyridin, Dioxan oder DMSO sind als Lösungsmittel anderen möglichen Lösungsmitteln vorzuziehen, um so eine größere Löslichkeit zu erhalten, wobei insbesondere Pyridin aufgrund seines intrinsischen, basischen Charakters am besten geeignet ist.

- 10 Nach Ansäuern und Extrahieren mit organischen Lösungsmitteln, die nicht mit Wasser mischbar sind, wird die Reaktionsmischung konzentriert, gewaschen und umkristallisiert, um die entsprechenden Verbindungen zu erhalten, die an der C-16-, C-17- und C-21-Hydroxylgruppe acyliert sind.

Reinigung durch die angewandte Wasch- und Umkristallisationsmethode liefert einen höheren Reinheitsgrad als 95%, der für den Einsatz als Zwischenprodukt im Verfahren zur Herstellung von Acetalen in bezug auf das dieser Erfindung zugrundeliegende Verfahren geeignet ist.

15



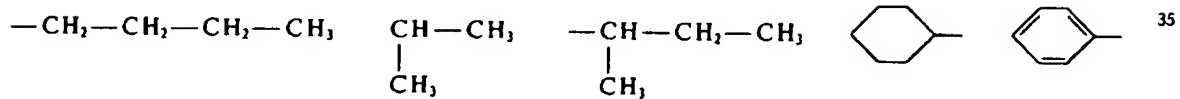
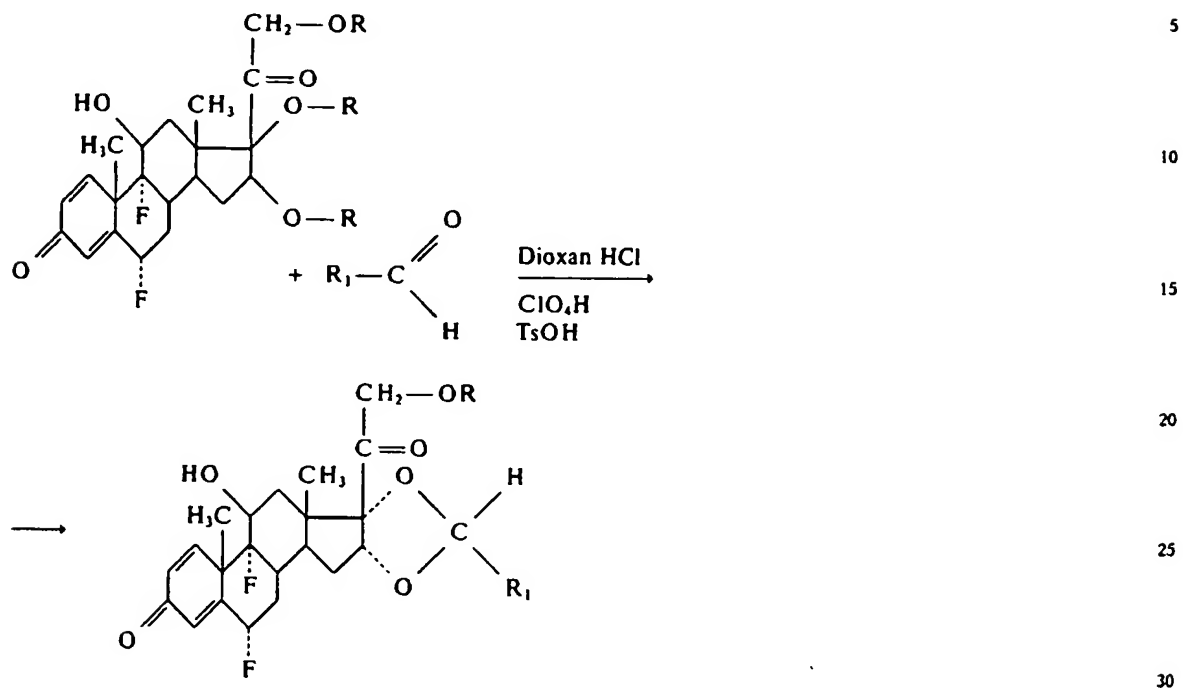
- 50 Die Verbindungen, dargestellt in den Formeln (I) sowie (III) + (IV), (II) sowie (V) und (VI), (III) und (V) werden durch Hydrolyse der Ester an C-16 und C-17 mit Chlorwasserstoffsäure erhalten, die in einem Lösungsmittel gelöst ist, das als Mittel für die Reaktion im wasserfreien Medium verwendet und mit einem spezifischen Katalysator versetzt wird, um in der Ketalisierungsreaktion die Bildung von S-Epimer oder einer Mischung von R- und S-Epimeren in Gegenwart des entsprechenden Aldehyds zu bevorzugen.

- 55 Die Lösungsmittel, die im allgemeinen eingesetzt werden, sind: Dioxan, Methylenchlorid und Chloroform, alle wasserfrei. Dioxan wird jedoch am häufigsten für diesen Reaktionstyp verwendet. Die Auswahl des Lösungsmittels ist abhängig von der Menge des Epimers in der Mischung, da milde Katalysatoren die Reaktion auf die Produktion eines Epimers lenken, während aktivere Katalysatoren eine Mischung der einzelnen Isomeren liefern, die sich dem Verhältnis von 1 : 1 annähert. Die Wahl des Lösungsmittels kann dieses Verhältnis leicht verändern. In bezug auf das charakteristische Epimerverhältnis, das erhalten werden soll, sind die verwendeten Katalysatoren p-Toluolsulfonsäure, die das S-Epimer als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 98–99% liefert, sowie Perchlorsäure in einer 70%igen Lösung in Eisessigsäure, die eine Mischung beider R- und S-Epimere in einem Verhältnis von 40/60 ohne Unterscheidung liefert.

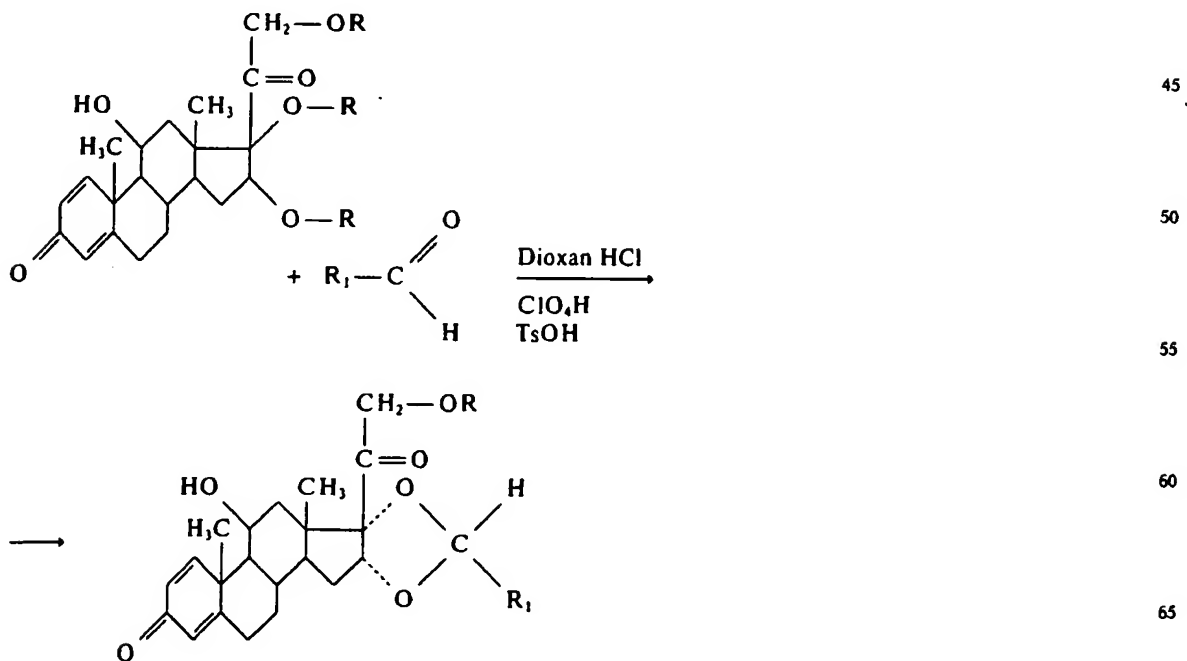
- 60 Wird die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt, dann verlängert sich die Reaktionszeit erheblich, und es ist deshalb unpraktisch, die Reaktion unter diesen Bedingungen auszuführen; darüberhinaus wird eine noch größere Menge an Verunreinigungen erhalten. In diesem Fall würde eines der Isomere, das S-Epimer, als Hauptbestandteil im Vergleich zum R-Epimer erhalten werden.

Die Reaktion wird an C-16- und C-17-Estern durch Hydrolyse in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure ausgeführt, mit nachfolgender Reaktion des Aldehyds in dieser Position, um das entsprechende Acetal zu bilden.

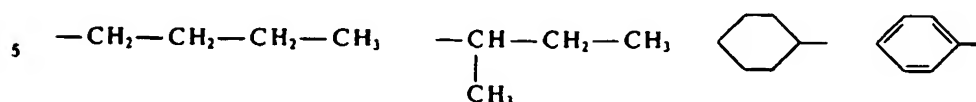
Infolgedessen findet eine selektive Hydrolyse statt, da der Ester, der am C-21 gebildet wird, nicht unter den erwähnten Bedingungen hydrolysiert wird, so daß der Triester so ausgewählt werden sollte, daß das Radikal, welches von Interesse ist, am C-21 erhalten bleibt.



Gleiches gilt für die Formel (VIII)



in welchem R ein Acetyl- oder Isobutylradikal ist. R<sub>1</sub> stellt die folgenden Radikale dar:



10    Die Reaktion wird bei Raumtemperatur (10–20°C) durchgeführt, vorausgesetzt, die Löslichkeit des eingesetzten Triesters erlaubt es. Temperaturen über 25°C aktivieren Nebenreaktionen und eine partielle Deacylierung des C-21.

15    Die Reaktionszeit fluktuiert zwischen 100 und 200 h, wobei sie von dem eingesetzten Kortikosteroid, von den acylierenden Agentien und den verwendeten Aldehyden abhängt, und es ist notwendig, ein Gleichgewicht zwischen der maximalen Bildung des Epimers oder der Mischung von Epimeren und den Nebenreaktionen, die eintreten können, zu erreichen.

20    Nachdem die überschüssige Säure neutralisiert worden ist, wird das hergestellte Rohprodukt mit Methylchlorid extrahiert und die organische Phase abgetrennt und danach unter Vakuum konzentriert. Das Produkt wird mit Ethylether/Petrolether endgültig gereinigt durch Behandlung in einer chromatographischen Säule mit Sephadex LH-20 oder LH-60 als stationäre Phase und einer Mischung von organischen Lösungsmitteln, z. B. Heptan/Ethanol oder einer Mischung von organischen Lösungsmitteln und Wasser in Mengen, die im Bereich zwischen 90/10 und 98/2 für Heptan/Ethanol und 70/30 für Ethanol/Wasser als mobile Phase liegen können. Ebenso kann ein nachfolgendes Reinigungsverfahren Waschen oder Umfällungen mit Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Aceton, Dioxan, Ethylacetat, Wasser usw. beinhalten. Durch Verwendung eines dieser Lösungsmittel oder binäre oder ternäre Mischungen wie Dioxan/Wasser oder Ethanol/Aceton/Wasser in geeigneten Mengenverhältnissen wird ein Reinigungsgrad von 99,5–99,9% erhalten. So wurde im vorliegenden Fall ein Reinigungsverfahren mit einer ternären Mischung von Alkohol/Aceton/Wasser entwickelt, das durch Auflösen des Produkts in organischen Lösungsmitteln und nachfolgende Ausfällung durch Zugabe einer entsprechenden Menge an Wasser unter sehr spezifischen, kräftigen Rührbedingungen und einer sehr langsamen Zugabezeit neben anderen Faktoren einen Reinigungsgrad, ausgehend von 85–90% bis 99,99%, ergibt.

30    Eine Reinigung durch Säulenchromatographie ist für die industrielle Produktion nicht geeignet. Für diesen Verfahrenstyp gibt es geeignete, industrielle Feinreinigungsmethoden, die das Herstellungsverfahren dieses Typs von Verbindungen komplettieren.

35    In Abhängigkeit von dem Anwendungsbereich und dem Ziel, eine optimale Verwendbarkeit der aktiven Bestandteile zu erreichen, wurden verschieden galenische Zusammensetzungen für die lokale Anwendung dieser Verbindungen in bezug auf diese Erfindung hergestellt.

40    Optimale Bedingungen für hautdurchlässige Formulierungen werden mit einem System von auf Glykol basierenden Lösungsmitteln (Propylenglykol und 1,3 Butandiol) allein oder in Kombination mit Wasser erreicht. Es ist ebenso möglich, die Steroide vollständig oder partiell in einer lipophilen Phase mit Hilfe eines oberflächenaktiven Stoffes als Lösungsvermittler zu lösen. Hautdurchlässige Zusammensetzungen kommen in Form von Salben, Öl-Wasser-Creme, Wasser-Öl-Creme oder Lotion vor. Das aktive Prinzip kann in den vorhergehenden pharmazeutischen Zusammensetzungen in Lösung, in gleichmäßig dispergierter Phase oder als mikronisierter Feststoff erhalten sein.

45    Das Aerosolsystem ist so entwickelt, daß jede eingesetzte Dosis 10–1000 µg (vorzugsweise 20–250 µg) des aktiven Steroids enthält. Die aktivsten Steroide werden im unteren Dosierungsbereich eingesetzt. Die mikronisierten Steroide müssen Partikel sein, die wesentlich kleiner als 5 µm sind. In dem unter Druck gesetzten Aerosol wird die Substanz in einem Treibmittelgasgemisch in Gegenwart eines Dispersionsmittels wie Sorbitantriöleat, Oleinsäure, Lecithin oder dem Natriumsalz der Octylsulfobornsteinsäure suspendiert.

50    Die Erfindung wird weiterhin durch die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele veranschaulicht. Die Molekulargewichte der entsprechenden Produkte wurden durch Massenspektren belegt und die Schmelzpunkte (unkorrigiert) mit einem Buchigerät gemessen. Die HPLC-Analysen wurden unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Apparatur:	Hewlett-Packard 1084 A
Detektor:	UVD (243 Nanometer VX.430 nm)
55    Säule:	200 × 4.6 mm
Stationäre Phase:	Lichrosorp C18 (5 µm)
Mobile Phase:	Ethanol : Wasser ((0,5 ml/min)
Temperatur:	35°C
60    Injektion:	5 µl Ethanol sol. zu 2 mg/ml

Synthese von triacylierten Derivaten an C-16, C-17 und C-21

#### Beispiel I

65    Darstellung von Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-11-hydroxy (11 β, 16 α)

30 ml Pyridin und 21,6 g Isobuttersäureanhydrid (äquivalent mit 0,13 mol) werden in ein 500-ml-Reaktionsgefäß gegeben, das mit einem mechanischen Rührwerk ausgestattet ist; unter kräftigem Rühren werden schrittwei-



se 10 g (0,026 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-11,16,17,21-tetrahydroxy (11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Die Kortikosteroidzusatzzeit dauert etwa 25–30 min. Nach Auflösung des besagten Kortikosteroids bei Raumtemperatur wird das Rühren in einem Zeitbereich von 1,5–2 h fortgesetzt, bis die Veresterung an den Hydroxylgruppen des C-21, C-16 und C-17 vollständig durchgeführt ist. Nach beendeter Reaktion werden 150 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von HCl hinzugefügt, und das Rühren der Reaktionsmischung wird für weitere 30 min fortgesetzt; danach wird die besagte Mischung dreimal mit 88 ml Methylenchlorid behandelt, um den Triester zu extrahieren, und die organische Phase wird dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen, 12 h über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer konzentriert, wobei ein Rohprodukt erhalten wird, welches mit 50 ml Ethylether und 200 ml Petrolether (40/60 Fraktion) behandelt wird. Das Rühren des erhaltenen Niederschlags wird 1 h fortgesetzt, und schließlich wird das Produkt filtriert und aus Petroleumether (40/60)/Ethylether 4/1 umkristallisiert, wobei eine Ausbeute von 13,3 g und ein Reinheitsgrad von 97,5–98% erhalten wird.  
TLC: Toluol/Ethylacetat 30/40, Rf = 0,61.

#### Beispiel II

Darstellung von Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy (6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ).

80 ml Pyridin und 19,2 g (0,12 mol) Isobuttersäureanhydrid werden in ein 500 ml-Reaktionsgefäß eingebracht und schrittweise, wobei die Reaktionsmischung auf 40°C gehalten wird, mit 10 g (0,024 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-6,90-difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxy (6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) versetzt, und zwar derart, daß keine weitere Menge hinzugefügt wird, bis sich die vorherige Menge vollständig aufgelöst hat. Die Fluocinolonauf Lösungszeit dauert ungefähr 2 h. Nach der Auflösung wird das Rühren der Lösung für 3 h bei 40°C fortgesetzt. Das TLC der Reaktionsmischung zeigt an, wenn das gesamte Kortikosteroid reagiert hat. Nach Erreichen dieses Zeitpunktes wird das Produkt gekühlt und 80 ml einer wäßrigen Lösung von 10%iger Chlorwasserstoffsäure hinzugefügt, nachdem ausreichend gekühlt worden ist. Die Reaktionsmischung wird viermal mit jeweils 40 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird viermal mit 40 ml Wasser gewaschen und der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet. Er wird dann in einem Rotationsverdampfer getrocknet und ausgefällt und aus Ethylether/Petrolether (40/60 Fraktion) umkristallisiert, wobei eine Ausbeute von 12,1 g und ein Reinheitsgrad von 95% erreicht wird.

TLC-Lösungsmittel: Toluol/Ethylacetat 30/40, Rf = 0,48.

#### Beispiel III

Synthese von Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(acetyloxy)-11-hydroxy (11  $\beta$ , 16  $\alpha$ )

In einem mit einer mechanischen Rührvorrichtung und einem Tropftrichter ausgestatteten Reaktionsgefäß von 500 ml werden 10 g (0,026 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-11,16,17,21-tetrahydroxy (11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) unter kräftigem Rühren in 30 ml Pyridin gelöst. 13,5 g (0,13 mol) Essigsäureanhydrid werden innerhalb von 10 min hinzugefügt, und die Temperatur der Reaktionsmischung darf 20°C nicht übersteigen. Nach Zusatz des Essigsäureanhydrids wird noch 1 h weiter gerührt. (Das TLC oder HPLC einer Probe zeigt durch das Verschwinden des Ausgangskortikosteroids das Ende der Reaktion an.) Die Reaktionszeit sollte nach diesem Zeitpunkt nicht verlängert werden, um so eine Acylierung der C-11-Hydroxylgruppe zu verhindern. Nach vollständiger Reaktion werden 130 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von HCl hinzugefügt, um die gebildeten Triester zu extrahieren. Die Lösung des organischen Extraktes wird dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und für 1–14 h mit wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> versetzt, um die Lösung zu trocknen.

Durch Konzentration des organischen Extraktes bis zur Trockenheit wird ein Öl erhalten, welches mit Ethylether/Petrolether (40/60 Fraktion) 1/3 versetzt wird. Der erhaltene Niederschlag wird aus Methylenchlorid/Petrolether 1/4 umkristallisiert, wobei 12,5 g Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(acetyloxy)-11-hydroxy (11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit einem Reinigungsgrad von 98–98,5% erhalten wird.

#### Beispiel IV

Herstellung von Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(acetyloxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-(6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ )

10 g (0,024 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-6,9-difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxy-(6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) werden in 110 ml Pyridin gelöst und auf 50°C erhitzt, um das Auflösen in einem 500-ml-Reaktionsgefäß, das mit einer mechanischen Rührvorrichtung, einem Thermometer und einem Tropftrichter ausgestattet ist, zu erleichtern; die Mischung wird abgekühlt, und nach vollständiger Auflösung des Kortikosteroids werden 19,4 g (0,19 mol) Essigsäureanhydrid unter kräftigem Rühren (45°C) langsam zugegeben, wobei kontinuierlich 3 h und anschließend 1 h bei einer Temperatur von über 45°C gerührt wird. Diese Zeit kann etwas überschritten werden. Eine TLC- oder HPLC-Probe zeigt das Ende der Reaktion an. Danach werden 300 ml einer wäßrigen Lösung von 10%iger HCl hinzugefügt. Das Rühren der Lösung wird für 45 min fortgesetzt. Schließlich wird der gebildete Triester dreimal mit je 80 ml Methylenchlorid extrahiert, und die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum bis zur Trockenheit eingedampft, und das erhaltene Öl mit 50 ml Ethylacetat und 150 ml Petrolether (40/60 Fraktion) unter Rühren 1 h behandelt.

Der erhaltene Niederschlag wird aus Ethylether/Petrolether 1/4 umkristallisiert, wobei 11,8 g Pregna-

1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(acetyloxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-(6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit einem Reinigungsgrad von 96,5% erhalten werden.

Die Struktur und die entsprechenden spektroskopischen Eigenschaften der Verbindungen, deren Synthese in den obengenannten Beispielen beschrieben wurde, sind in Tabelle 1 dargestellt.

#### Darstellung von (22 R,S)- und (22 S)-Derivaten

##### Beispiel V

#### Synthese von (22 R,S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-[[cyclohexylmethylidin] bis (oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-(11 $\beta$ , 16 $\alpha$ )

55 ml wasserfreies Dioxan werden in ein 500-ml-Reaktionsgefäß gegeben, welches mit einer mechanischen Rührvorrichtung und einem Tropftrichter ausgestattet ist und 8 g (0,014 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-11-hydroxy-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) werden in diesem gelöst; danach wird die Mischung 30 min gerührt und 45 ml Dioxan, welches 13% HCl-Gas enthält, werden langsam hinzugefügt, und schließlich wird 1 ml 70%ige Perchlorsäure in Eisessigsäure (rötliche Färbung annehmend) tropfenweise hinzugefügt, und man läßt 190 h rühren, dann wird 12 h auf 40°C erhitzt. Es kann abgeschätzt werden, ob die Reaktion vollständig abgelaufen ist, ohne daß noch restliches Reaktionsprodukt vorhanden ist, indem eine Probe durch HPLC unter den zuvor festgelegten Bedingungen analysiert wird.

Wenn der Triester in der Reaktionsmischung nicht mehr nachweisbar ist, gilt die Reaktion als beendet; 200 ml Methylenchlorid werden hinzugefügt, die Mischung wird mit 500 ml 5%iger  $K_2CO_3$  in wäßriger Lösung behandelt, dann in einem separaten Gefäß kräftig gerührt, und die organische Mischung wird dreimal mit jeweils 80 ml Wasser gewaschen. Nach Abdekantieren wird die organische Phase über wasserfreiem  $MgSO_4$  getrocknet und bis zur Trockenheit am Rotationsdampfer konzentriert; ein Öl wird erhalten, das durch Behandlung mit 25 ml Methylenchlorid und 150 ml Petrolether (40/60 Fraktion) 8,52 g Rohprodukt ergibt, das entweder durch Umkristallisieren aus Ethylether/Petrolether oder durch Säulenchromatographie mit Sephadex LH-20 als stationäre Phase und ethanolfreiem Chloroform als mobile Phase gereinigt werden kann, wobei 8 g (22 R, S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-[[cyclohexylmethylidin]-bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit einem Reinheitsgrad von 98,5–99% und einem Epimerverhältnis von 45/55% bis 50/50% erhalten werden.

Die Mischung der Epimere wird durch präparative HPLC getrennt, wobei eine 7  $\mu m$  Lichrosorp RP-Säule (250  $\times$  10 mm i.d.) und Ethanol/Wasser als mobile Phase verwendet werden. Das so erhaltene (22 R)-Epimer ist praktisch rein, und der Reinheitsgrad des (22 S)-Epimers ist größer als 99%.

Das Produkt, das die (22 R,S)-Mischung enthält, kann auch ohne Säulenchromatographie nach einer Methode gereinigt werden, die in den folgenden Beispielen beschrieben wird.

##### Beispiel VI

#### Darstellung von (22 S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-[[cyclohexyl methylidin] bis (ocy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-(11 $\beta$ , 16 $\alpha$ )

55 ml wasserfreies Dioxan werden in ein 500-ml-Reaktionsgefäß gegeben, und 8 g (0,014 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-11 hydroxy- (11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) und 4,3 g (0,038 mol) Cyclohexancarbaldehyd werden darin gelöst, und danach werden 1 g p-Toluolsulfonsäure und 50 ml Dioxan-HCl (enthält 13% HCl Gas), langsam innerhalb von 30 min zugegeben. Es wird 200 h gerührt, und das Ende der Reaktion kann durch Analysieren der Mischung mit HPLC unter den schon genannten Methoden ermittelt werden. Nachdem das Acetal gebildet ist, werden 200 ml  $Cl_2CH_2$  der Reaktionsmischung zugefügt und mit 500 ml 5%iger  $K_2CO_3$  in wäßriger Lösung versetzt, um die Säure zu entfernen. Danach wird das Produkt dreimal mit 80 ml Wasser gewaschen; die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur vollständigen Trockenheit gebracht. Das erhaltene Öl wird mit 25 ml  $Cl_2CH_2$  und 50 ml Petrolether (40/60 Fraktion) versetzt. Der gesammelte Feststoff, 5,3 g, wird durch die unten beschriebene Methode gereinigt.

5,2 g des Rohproduktes werden, gelöst in 300 ml 96%igem Ethanol und 50 ml Aceton, in einen 500-ml-Kolben, der mit einem kräftigen Rührer und einem Tropftrichter ausgestattet ist, gegeben. 80 ml Wasser werden unter langsamem Zutropfen und kräftigem Rühren hinzugefügt, so daß das Zutropfen nach 6 h beendet ist. Nach Zusatz des Wassers wird der gebildete Niederschlag 2 h gerührt, filtriert und mit Wasser gewaschen, und das Produkt wird in einem 40°C erwärmtem Ofen getrocknet, wobei 4,5 g (22 S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit einem Reinigungsgrad von mehr als 99% erhalten werden.

Diese Methode ist mit kleinen Änderungen auf die Reinigung der übrigen Verbindungen übertragbar und nicht auf die hier aufgezeigten Beispiele beschränkt. Es ist aber auch möglich, eine Säulenreinigung einzusetzen, wobei Sephadex LH-20 als stationäre Phase und ethanolfreies Chloroform als mobile Phase eingesetzt wird. Mit Hilfe dieser Reinigung wird zunächst eine sehr reine Fraktion des S-Epimer und eine zweite Fraktion erhalten, in welcher das Verhältnis von R- und S-Isomer im Bereich von 2/98% liegen kann.

##### Beispiel VII

#### Darstellung von (22 R,S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-21(acetyloxy)-11-hydroxy-16,17-(pentylidin)-bis-(oxy)-(11 $\beta$ , 16 $\alpha$ )

8 g (0,016 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(acetyloxy)-11-hydroxy-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) werden in 60 ml wasserfreiem Dioxan in einem 500-ml-Kolben gelöst, der mit einem Thermometer, einer mechanischen Rührvorrichtung, einem Tropftrichter und einem Wasserbad versehen ist; danach werden 4 g (0,046 mol) Valeraldehyd hinzugefügt, und langsam wird unter kräftigem Rühren 60 ml Dioxan-HCl (mit 13% HCl-Gas) zugetropft. Nach vollständigem Zusatz des Dioxans wird 1 ml 70%ige Perchlorsäure in Eisessigsäure zugesetzt und das Produkt auf 50°C 200 h erhitzt. Eine TLC- oder HPLC-Probe zeigt den vollständigen Ablauf der Reaktion durch Auftreten zweier Epimerenpeaks und das gleichzeitige Verschwinden des Triesters der Reaktion an. Nach beendeter Ketalisierung werden 175 ml Chloroform hinzugeführt. Die Mischung wird in einem separaten Gefäß mit 510 ml wäßriger Lösung von 5%iger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kräftig gerührt. Wenn ein pH-Wert unter 6 in der organischen Phase entsteht, wird eine zusätzliche Behandlung mit einer wäßrigen Lösung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> durchgeführt, bis die überschüssige Säure eliminiert ist. Die organische Phase wird dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen und 14 h über Magnesiumsulfat getrocknet; die filtrierte organische Phase wird am Rotationsverdampfer zur Trockenheit gebracht, wobei ein Öl erhalten wird, das mit 50 ml Ethylether und 170 ml Petrolether (40/60 Fraktion) behandelt und so ein Rohprodukt von 6,5 g ergibt.

Das folgende Verfahren wird zur Reinigung dieses Produkts eingesetzt:

Eine Mischung von 39 ml Aceton, 65 ml 96% Ethanol und 104 ml Wasser werden in einen 250-ml-Kolben gegeben, 6,5 g des zuvor erhaltenen Rohprodukts werden unter kräftigem Rühren suspendiert, und dieses Rühren wird 3 h fortgesetzt; das Produkt wird dann filtriert, mit Wasser gewaschen und in einem Ofen bei 45°C getrocknet. 5,7 g (22 R,S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-(acetyloxy)-11-hydroxy-16,17-(pentylidin)-bis-(oxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit einem Reinheitsgrad von 99,5% werden so erhalten. Das Verhältnis von R- zu S-Epimer beträgt 45/55.

Eine Trennung der Epimere erfolgt durch die im Beispiel V aufgezeigte charakteristische Methode.

#### Beispiel VIII

Darstellung von (22 S)-Pregna 1,4-dien-3,20-dion-21-(acetyloxy)-11-hydroxy-16,17-(pentylidin)-bis-(oxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ )

8 g (0,016 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(acetyloxy)-11-hydroxy(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) werden in 65 ml wasserfreiem Dioxan in einem 500-ml-Reaktionsgefäß, das mit einer mechanischen Rührvorrichtung und einem Tropftrichter ausgestattet ist, gelöst und anschließend mit 4 g (0,046 mol) Valeraldehyd und 1,2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt; daran anschließend werden 60 ml Dioxan-HCl (13 Gew.-% HCl) unter kräftigem Rühren zugegeben. Nach Zugabe wird das Produkt bei 50°C über einen Zeitraum, der notwendig ist, um den Triester vollständig aus der Reaktionsmischung zu entfernen, weitergerührt. Der Reaktion erfolgt ein HPLC, wobei die Bildung des S-Epimers deutlich ersichtlich ist. Ein TLC zeigt nur die Eliminierung des Triesters an, so daß die erste Methode empfehlenswerter ist.

Die Reaktionszeit fluktuiert zwischen 100 und 150 h, die Reaktionsmischung wird dann mit 120 ml Chloroform und 60 ml Methylenchlorid behandelt. Die organische Lösung wird mit einer 5%igen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, um überschüssige Säure zu eliminieren und dreimal mit Wasser gewaschen; das restliche Wasser wird durch Stehenlassen der Lösung über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> eliminiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Rohprodukt, das in Form eines Öls anfällt, mit einer Mischung von 25 ml Ethylether, 25 ml Methylenchlorid und 175 ml Petrolether (40/60 Fraktion) versetzt. 4,5 g eines Feststoffs werden erhalten, der durch die in den vorherigen Beispielen genannten Methoden gereinigt wird.

#### Beispiel IX

Darstellung von (22 R,S)-Pregna 1,4-dien-3,20-dion-16,17-(cyclohexylmethylidin)-bis-(oxy)-6,9-difluor-11-hydroxy-21-(methyl-1-oxo-propoxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ )

100 ml wasserfreies Dioxan, das in einem Wasserbad auf 35°C erwärmt wurde, werden in ein mit einem Wasserbad, einem Tropftrichter und einer mechanischen Rührvorrichtung ausgestatteten 500-ml-Reaktionsgefäß gefüllt; unter Rühren werden 8,8 g (0,014 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-(6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) in kleinen Mengen unter Rühren (eine weitere Portion an Triester sollte nicht zugesetzt werden, bevor die vorherige Fraktion vollständig gelöst ist) hinzugefügt. Nach Zusatz des gesamten Triesters und der vollständigen Auflösung wird das Produkt zwischen 15–18°C einige Minuten gerührt und 4,5 g (0,04 mol) Cyclohexancarbaldehyd, und 1,1 ml 70%ige Perchlorsäure in Eisessigsäure werden hinzugesetzt. Schließlich werden 50 ml wasserfreies Dioxan, welches 13–14 Gew.-% HCl-Gas enthält, langsam zugesetzt und kontinuierlich bei Raumtemperatur innerhalb eines Zeitraums, der nötig ist, um den Triester vollkommen aus der Mischung zu entfernen, gerührt. Nach vollständiger Reaktion werden 250 ml Chloroform zugesetzt, die Mischung wird dreimal in einem separaten Reaktionsgefäß mit 250 ml einer 5%igen wäßrigen Lösung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> behandelt und weitere dreimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> oder einem anderen geeigneten Trocknungsmittel stehengelassen; die organische Lösung wird auf 1/5 ihres Volumens konzentriert und mit 300 ml Ethylacetat versetzt, wobei die Mischung kontinuierlich 2 h bei 30°C gerührt wird. Danach wird die Lösung über Nacht auf –10°C abgekühlt. Schließlich wird sie bis zur Trockenheit eingedampft und das erhaltene Öl mit 50 ml Ethylether und 180 ml Petrolether behandelt. Die Lösung wird 24 h gekühlt, wobei ein Niederschlag von 7,5 g (22 R,S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-(cyclohexylmethylidin)-bis-(oxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) erhalten wird. Dieses Produkt kann nach der Methode, die im Beispiel VII aufgezeigt ist, gereinigt werden, und man

erhält so eine Ausbeute von 7 g mit einem Reinigungsgrad von 99–99,5% und einem Verhältnis von R- zu S-Epimer von nahezu 40/60%.

Die Trennung der Epimere erfolgt analog zu Beispiel V.

5

## Beispiel X

## Herstellung von (22

S)-Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17[(cyclohexylmethylidin)-bis-(oxy)]-6,9-difluoro-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-11  $\beta$ , 16  $\alpha$ )

10

120 ml wasserfreies Chloroform 4,5 g (0,04 mol) Cyclohexancarbaldehyd und 1 g p-Toluolsulfonsäure werden in ein 1-l-Reaktionsgefäß gegeben, das mit einem Wasserbad, einem Rückflußkühler, einem Wasserabscheider, einem Magnetrührer, einem Thermometer und Tropftrichter ausgestattet. Unter kräftigem Rühren werden 8,8 g (0,014 mol) Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17,21-tris-(2-methyl-1-oxo-propoxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-(6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) so hinzugefügt, daß keine neue Portion zugegeben wird, bevor sich die vorherige nicht vollständig aufgelöst hat. Schließlich werden 100 ml HCl-Gas enthaltendes Chloroform, das gelöstes HCl-Gas enthält, in einem an nähernden Verhältnis von 10 Gew.-% hinzugefügt, und das Produkt wird 5 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Danach wird das erhaltene Produkt mild reflektiert (das Wasser wird im Wasserabscheider während des Verfahrens gesammelt), solange, bis die Reaktion vollständig abgelaufen ist, d. h., bis kein Triester mehr im Reaktionsgemisch vorhanden ist. Dies kann durch Abnahme einer kleinen Probe aus dem Reaktionsgefäß geprüft werden, wobei die Probe zunächst neutralisiert und dann das Reaktionsende mittels HPLC abgeschätzt wird. Es ist empfehlenswert, während des Verfahrens zusätzlich 10–15 ml Chloroform-Chlorwasserstoffsäure hinzuzufügen.

200 ml Methylenchlorid werden zu der Reaktionsmischung gegeben; die Mischung wird dreimal mit 200 ml 5%igem  $K_2CO_3$  in wäßriger Lösung behandelt und nachfolgend dreimal mit jeweils 80 ml Wasser gewaschen. Die organische Lösung wird über Nacht über wasserfreiem Magnesiumsulfat oder einem anderen konventionellen Trocknungsmittel getrocknet, dann zur Trockenheit gebracht, und das erhaltene Öl wird mit 200 ml Toluol unter Rühren 2 h behandelt. Das Öl wird durch Dekantierung gesammelt, mit 50 ml Methylenchlorid und 20 ml tert-Butylmethylether verdünnt, und die erhaltene Lösung wird zur Fällung mit 75 ml Petrolether (40/60 Fraktion) versetzt und der erhaltene Feststoff mit 75 ml Petrolether (40/60 Fraktion) ausgefällt, wobei die Menge des besagten Ethers (falls notwendig) bis zur vollständigen Ausfällung zunehmen kann. Es ist empfehlenswert, den Petrolether langsam, unter kräftigem Rühren hinzuzufügen. Der isolierte Feststoff, 7,2 g, wird durch das folgende Verfahren gereinigt: 7,2 g des erhaltenen Produkts werden zunächst in einem Kolben, der 150 ml 96%iges Ethanol und 200 ml Aceton enthält, gelöst; unter kräftigem Rühren werden durch Zutropfen 200 ml Wasser so hinzugegeben, daß die gesamte Zugabe des Wassers innerhalb von 6–7 h erfolgt. Der gebildete Niederschlag wird 2 h gerührt. Danach wird der erhaltene Feststoff filtriert und mit Wasser gewaschen und in einem Ofen bei 40–45°C getrocknet, wobei 6,5 g Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-(cyclohexylmethylidin)-bis-(oxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-21 (2-methyl-1-oxo-propoxy)-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit einem Reinheitsgrad von über 99% erhalten werden. Das Verhältnis der R- zu S-Isomere entspricht 1% zu 99%.

Ein ähnliches Verfahren besteht in der Herstellung von verschiedenen Acetalen aus Pregna-1,4-dien-3,20-dion-11,16,17,21-tetrahydroxy-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) und Pregna-1,4-dien-3,20-dion-6,9 difluoro-11,16,17,21-tetrahydroxy-(6  $\alpha$ , 11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ) mit Valeraldehyd, Cyclohexancarbaldehyd, Benzaldehyd und Isovaleraldehyd für die Bildung von 21-Estern (22 R,S), (22 S) der entsprechenden Verbindungen, wobei es möglich ist, durch präparative HPLC eine Trennung von (22 R)- und (22 S)-Epimeren aus der Mischung zu erzielen.

Die Struktur der Verbindungen und ihre signifikanten spektroskopischen Eigenschaften sind in Tabelle II dargestellt.

## Beispiele für pharmazeutische Präparate

Die folgenden und nicht einschränkenden Beispiele zeigen die Zusammensetzung verschiedener lokaler Verabreichungsformen. Die Menge an aktivem Steroid in hautdurchlässigen Formulierungen beträgt im allgemeinen 0,001–0,2% (w/w), vorzugsweise 0,01–0,1% (w/w).

## Formulierung 1, Salbe

55

Steroid, mikronisiert	0,025 g
flüssiges Paraffin	15 g
weißes Paraffin a. d.	100,0 g

60

## Formulierung 2, Salbe

Steroid	0,025 g
Propylenglykol	6,0 g
Arlucel 83 (Sorbitansesquioleat)	6,0 g
flüssiges Paraffin	15,0 g
weißes Paraffin a. d.	100,0 g

65

## Formulierung 3, O/W Creme

Steroid	0,025 g	
Cetylalkohol	7,0 g	
Glycerylmonostearat	4,0 g	5
weiches Paraffin	15,0 g	
Polyglykol 1500	3,0 g	
Zitronensäure	0,1 g	
Natriumcitrat	0,2 g	
Propylenglycol	20,0 g	10
Wasser a. d.	100,0 g	

## Formulierung 4, O/W Creme

Steroid, mikronisiert	0,025 g	
weiches Paraffin	20,0 g	
flüssiges Paraffin	5,0 g	
Cetylalkohol	5,0 g	20
Tween 65	3,0 g	
Span 60	1,0 g	
Zitronensäure	0,1 g	
Sorbinsäure	0,2 g	
Natriumcitrat	0,2 g	25
Wasser a. d.	100,0 g	

## Formulierung 5, W/O Creme

Steroid	0,025 g	
weiches Paraffin	35,0 g	
flüssiges Paraffin	8,0 g	
Arlucel 83	5,0 g	35
Sorbinsäure	0,2 g	
Zitronensäure	0,1 g	
Natriumzitronensäure	0,2 g	
Wasser a. d.	100,0 g	40

## Formulierung 6, Lotion

Steroid	0,025 g	
Isopropanol	50,0 g	45
Carbopol 940	0,5 g	
NaOH	q.s	
Wasser a. d.	100,0 g	50

## Formulierung 7, spritzfähige Suspension

Steroid, mikronisiert	0,05—10 mg	
Natriumcarboxymethylcellulose	7 mg	55
NaCl	10 mg	
Tween 80	0,5 mg	
Benzylalkohol	8 mg	
Wasser zum Injizieren	10 mg	60

65

## Formulierung 8, unter Druck gesetztes Aerosol für orale und nasale Inhalation

	Steroid, mikronisiert	0,1% w/w
	Sorbitontrioleat	0,7% w/w
5	Trichlorofluoromethan	24,8% w/w
	Dichlorotetrafluoromethan	24,8% w/w
	Dichlorodifluoromethan	49,6% w/w

## Formulierung 9, Lösung zum Versprühen

	Steroid	7,0 mg
	Propylenglykol	5,0 g
15	Wasser a. d.	10,0 g

## Formulierung 10, Pulver zur Inhalation

20	Eine Kapsel, gefüllt mit einer Mischung aus	0,1 g
	Steroid, mikronisiert	
	Lactose	20 mg

25 Das Pulver wird mittels eines geeigneten Gerätes inhaliert.

## Pharmakologische Tests

30 Alle in dieser Erfindung beschriebenen Steroide sind pharmakologisch aktive Verbindungen. Die Glukokortikoid-Aktivität dieser Produkte wurde im Vergleich zur Aktivität der Budesoniden untersucht: Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-butyldin-bis-(oxy)-11-21-dihydroxy-(11  $\beta$ , 16  $\alpha$ ). Die pharmakologische Wirkung auf Acetonid-triamicilon-triacitonide und Flunisolid wurde ebenfalls untersucht.

35 Anti-Entzündungseffekte der Verbindungen wurden in dem Cellulose-Kapsel-Granulom Bioassay zur Kennzeichnung von Bleiverbindungen untersucht (Mei et al. Experimentia 6/469/1950). Männliche Wistar Ratten wurden verwendet, deren Gewicht in einem Bereich von 90–120 g lagen, mit einer Rate von 10 Tieren pro Gruppe, die vorher gekennzeichnet und in einzelnen Käfigen gehalten wurden. Die Tiere hatten während des Versuches freien Zugang zu Futter und Wasser.

40 Cellulose-Kapseln, die exakt 20 mg wogen, wurden hergestellt, bei 160°C 2 h sterilisiert, mit 50  $\mu$ l Lösung des Produktes oder mit dem Lösungsmittel vor der Implantation getränkt, und anschließend wurde das Lösungsmittel vor Anwendung verdampft. Die Implantation erfolgte subkutan in der Achselzone der Tiere, die vorher mit Ether anesthesiert wurden (rechte Achselkapsel mit Produkt, linke Achselkapsel mit Lösungsmittel). Tiere mit implantierten Kapseln ohne Produkt wurden zur Kontrolle verwendet.

45 Das Medikament wurde in einer Alkohollösung in vier Dosierungsstufen verabreicht. Nachdem die Kapseln implantiert waren, wurden die Tiere unter normalen Bedingungen gehalten, sieben Tage lang isoliert und dann gewogen. Anschließend wurden sie durch Ausbluten getötet.

Extrahieren und Wiegen des Thymus und der Nebennieren wurde an allen Tieren durchgeführt, und es fand eine fluorometrische Bestimmung des Kortisolplasmaniveaus statt. Die Variation dieser Parameter wird als indikativ für diese systemische Glukokortikoid-Aktivität der Produkte betrachtet.

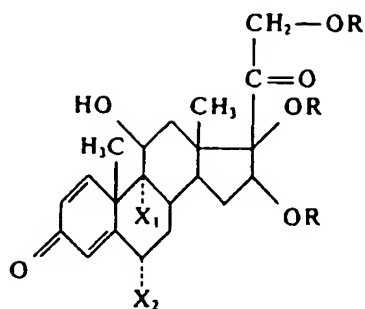
50 Die lokale Aktivität wurde über den hemmenden Effekt auf das Gewicht des durch die Cellulose-Kapseln induzierten Granuloms bestimmt; die Granuloma wurden extrahiert und gewogen (die Kapsel und die sie umgebenden Gewebe wurden 24 h in einem 60°C heißen Ofen getrocknet und gewogen).

Ergebnisse sind in den Tabellen IIIa und IIIb angegeben, nämlich:

Anti-entzündliche ED<sub>50</sub> (lokale Wirkung) Thymusinhibition ED<sub>50</sub> (systemischer Effekt), therapeutischer Index (systemische ED<sub>50</sub>/lokale ED<sub>50</sub>) und der therapeutische Index bezogen auf Budesonide (= 1).

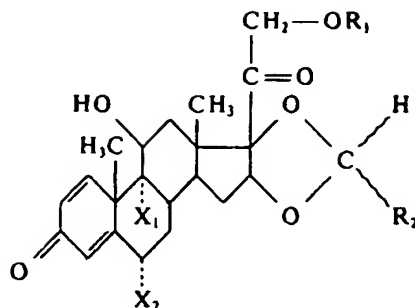
55 Die gesamten ED<sub>50</sub>-Werte wurden nach linearer Regression mit bestimmten Fehlergrenzen bestimmt.

60 Die Produkte, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, haben in den pharmakologischen Untersuchungen gezeigt, daß sie einen geringen systemischen Effekt in bezug auf den lokalen pharmakologischen Aktivitätsbefund besitzen. Der Unterschied wird noch eindeutiger, wenn die Referenzprodukte Budesonide, Flunisolid und Triamcinolonacetonide zum Vergleich herangezogen werden; eine effektive, lokale pharmakologische Aktivität und geringe systemische Glukokortikoid-Reaktionen wurden aufgezeigt.



Verbindung	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R	IR (Ester) (cm <sup>-1</sup> )	NMR CH <sub>3</sub> -C (Ester) δ (ppm)
1	H	H	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	1720, 1270	1,17 (d)-1,00 (d)-0,98 (d)
2	F	F	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	1720, 1250	1,16 (d)-1,07 (d)-0,95 (d)
3	H	H	-COCH <sub>3</sub>	1740, 1228	2,05-1,96-1,94
4	F	F	-COCH <sub>3</sub>	1740, 1230	2,02-2,01-1,92

Tabelle II



Ver- bin- dung	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Epimere	Verhältnis		NMR*) 18-CH <sub>3</sub> **) δ (ppm)
						R-S	S	
5	H	H	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>		22-R + S	40-60%	60-40%	
6	H	H	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>		22-S	1-0%	98-99%	0,96
7	H	H	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>		22-R	99,9%	0%	0,94
8	H	H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	22-R + S	40-60%	60-40%	
9	H	H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	22-S	1%	99%	0,97
10	H	H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	22-R	99,9%	0%	0,93
11	F	F	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>		22-R + S	40-60%	60-40%	
12	F	F	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>		22-S	0%	99-99,5%	0,95
13	F	F	-COCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>		22-R	99,9%	0%	0,93

\*) = Lösung von 5% in Cl<sub>3</sub>CD; \*\*) = Ref. TMS



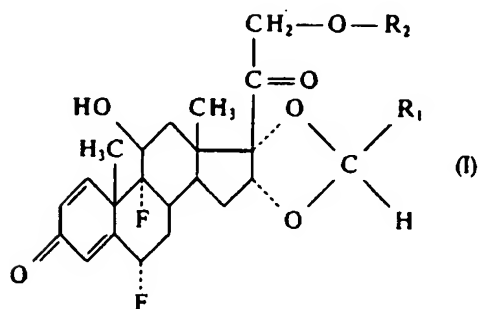
Tabelle III

Lokale pharmakologische Aktivität und systemische Glukokortikoideffekte, gekennzeichnet als ED<sub>50</sub> µg/Kapsel

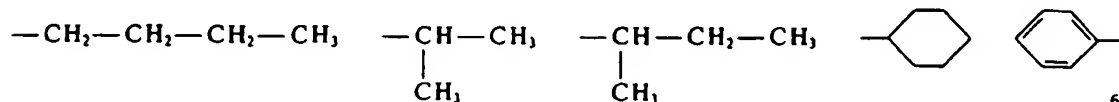
Verbindung	Epimer	Lokale Anti-Entzündungsaktivität (Cellulose-Kapseln)	Systemische Glukokortikoidaktivität (Thymusinhibition)	Therapeutischer Index Systemische ED <sub>50</sub> /Lokale ED <sub>50</sub>	Therapeutischer Index in Bezug auf Budesonide	5
7	22 R,S	21.7 (17–27.7)	614.7 (279.6–1351)	28.3	26	10
8	22 S	20.5 (16.9–25.6)	608 (359.3–1228.3)	29.6	27.2	
9	22 R	25.4 (18.2–31.1)	667.1 (321.4–1489.2)	26.2	24.5	15
10	22 R,S	59.9 (59.3–60.3)	583.2 (236.2–1440)	9.7	8.9	
11	22 S	43 (38.4–58)	555.3 (296.3–1387.3)	12.9	11.8	20
12	22 R	74.7 (85.3–65.1)	592.2 (265.1–1342.9)	7.9	7.2	
13	22 R,S	4.5 (3.7–5.5)	54 (35–83.3)	12	11	
14	22 S	3.6 (3–4.5)	49 (30.7–76.2)	13.6	15	25
15	22 R	5.2 (3.6–6)	56.3 (29.8–88.3)	10.8	9.9	
BUDESONIDE	22 R,S	163.6 (125.1–213.9)	178.6 (81.3–392.6)	1.09	1	
Triamcinolon- acetoneide	22 R,S	220.7 (198.1–245.7)	156.4 (144.7–169)	0.7	0.6	30
FLUNISOLIDE	22 R,S	351.6 (268.8–459.9)	156 (188.3–224.8)	0.44	0.4	

## Patentansprüche

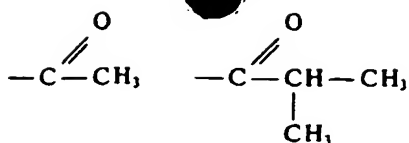
## 1. Eine Verbindung der Struktur



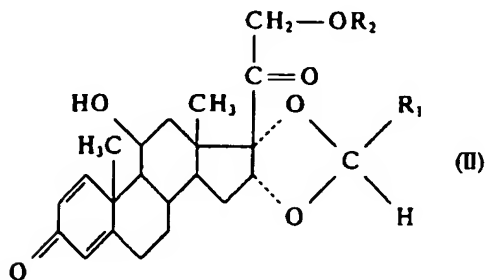
in Form einer Stereoisomerenmischung von R- und S-Epimeren bezogen auf die Orientierung der Substituenten am Kohlenstoffatom der Position 22, wobei R<sub>1</sub> aus der folgenden Gruppe ausgewählt wird:



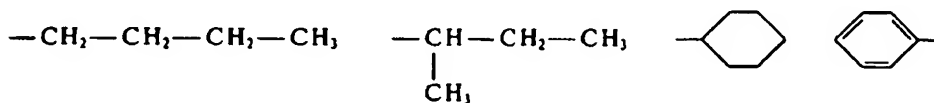
R<sub>2</sub> wird aus der folgenden Gruppe ausgewählt:



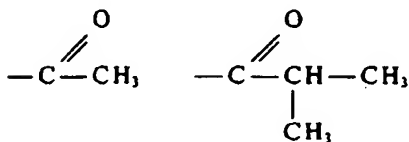
2. Eine Verbindung nach Anspruch 1 in Form eines (22 S)-Epimers.  
 3. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 in Form eines (22 R)-Epimers.  
 4. Eine Verbindung der Struktur



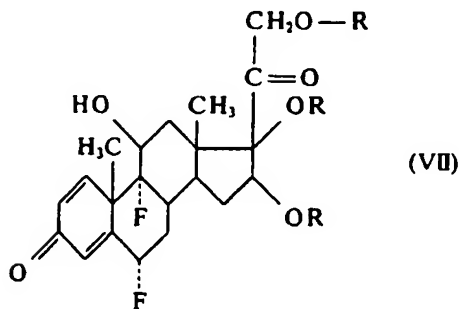
in Form einer stereoisomeren Mischung von R- und S-Epimeren bezogen auf die Orientierung der Substituenten am Kohlenstoffatom der Position 22, in welcher R<sub>1</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die enthält:

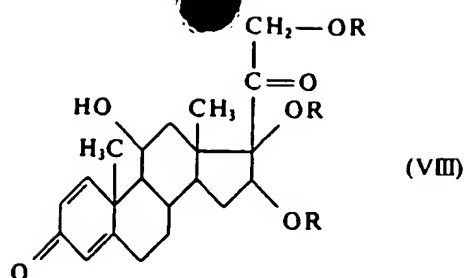


R<sub>2</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die enthält:

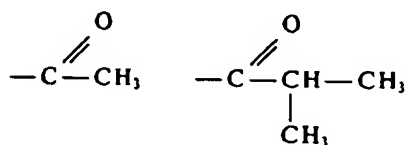


5. Eine Verbindung nach Anspruch 4 in Form eines (22 S)-Epimers.  
 6. Eine Verbindung nach Anspruch 4 in Form eines (22 R)-Epimers.  
 7. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (I) und (II), die geeignet sind für die hydrolytische Ketalisierung der Verbindungen der Formeln:

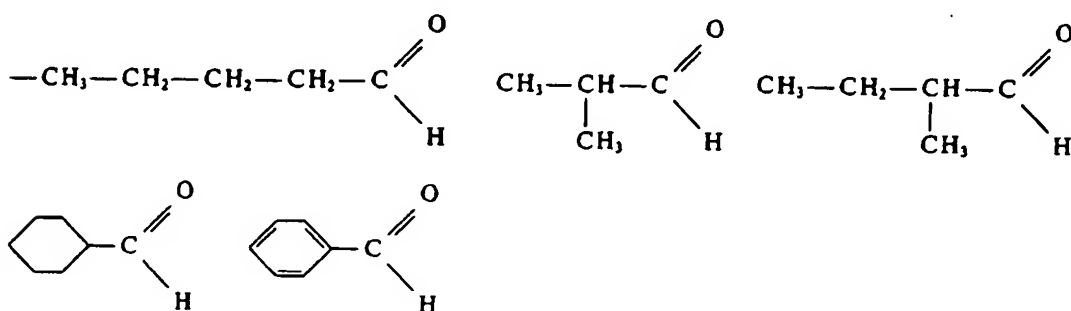




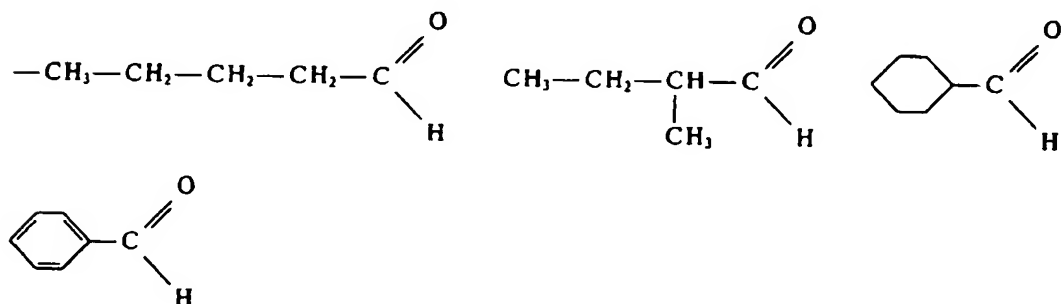
wobei R aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist, die enthält:



mit wasserfreiem Lösungsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Dioxan, Methylenchlorid und Chloroform besteht, wobei das besagte Lösungsmittel 10 bis ca. 15 Gew.-% gelöstes HCl-Gas enthält, um selektiv die Estergruppen C-16 und C-17 zu hydrolysieren, und um anschließend in derselben Reaktionsmischung mit den Aldehyden

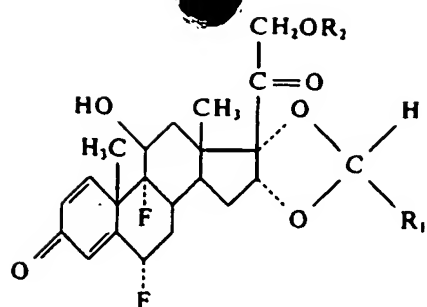


der Verbindungen der Formel (VII) und den Aldehyden

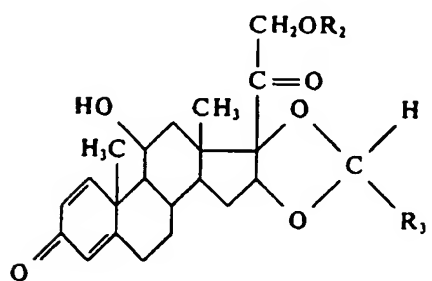


den der Verbindungen der Formel (VIII) die oben erwähnten entsprechenden C-16-, C-17-Acetale zu bilden. Diese Reaktion wird bei Raumtemperatur ausgeführt, mit Perchlorsäure als Katalysator, und eine Mischung von (22 R)- und (22 S)-Epimeren wird in einer variablen Ausbeute zwischen 40% und 60% erhalten, diese Mischung wird mittels eines Verfahrens gereinigt, das gekennzeichnet wird, durch Auflösung des Rohproduktes in einer 5/3 (v/v) Ethanol/Aceton-Mischung in einem Verhältnis von 5 g Kortikoid zu 80 ml der genannten Lösungsmittelmischung und Umkristallisation aus 80 ml Wasser, das innerhalb von 6 h unter kräftigem Rühren zugegeben wird.

8. Ein Verfahren zur Darstellung der Verbindungen der Formeln:

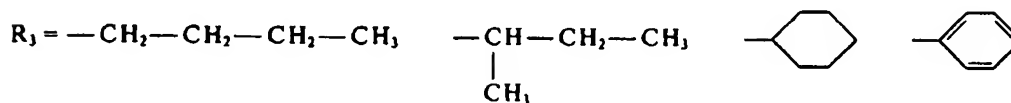
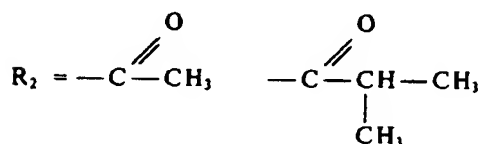
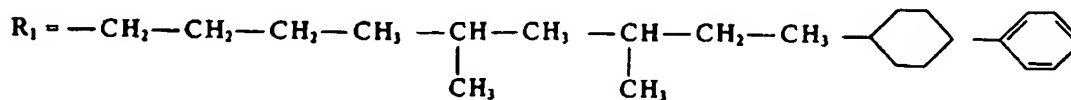


(I)

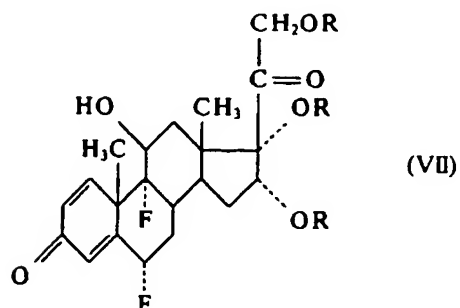


(II)

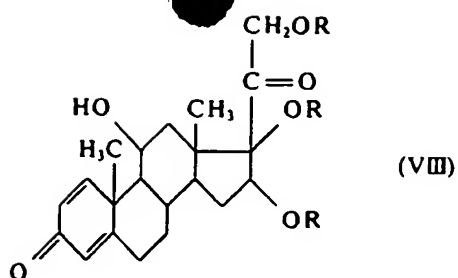
in welchem die besagten Formeln die Epimere entsprechend dem asymmetrischen Zentrum am C<sub>22</sub> darstellen, indem:



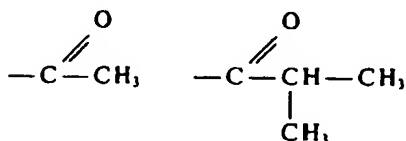
die Radikale darstellt, die geeignet sind für die hydrolytische Ketalisierung der Verbindungen der Formel:



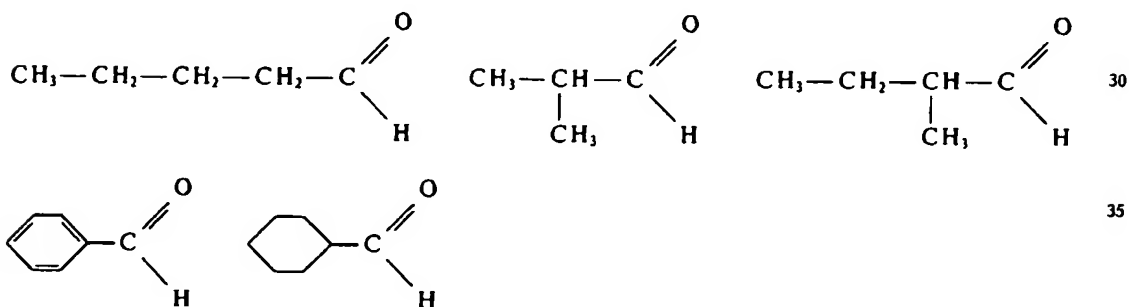
(VII)



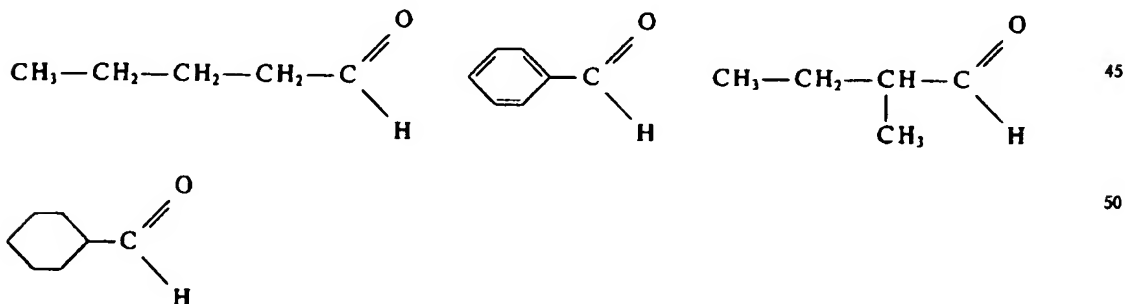
indem R die folgenden Radikale darstellt:



mit wasserfreiem Lösungsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Dioxan, Methylenchlorid und Chloroform besteht, wobei dieses Lösungsmittel 10 bis ca. 15 Gew.-% gelöstes HCl-Gas enthält, um selektiv die Estergruppen C-16 und C-17 + zu hydrolysieren, wobei das hydrolysierte Produkt mit den Aldehyden reagiert, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die enthält:

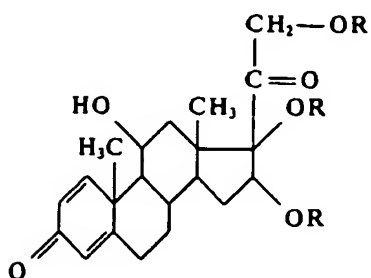
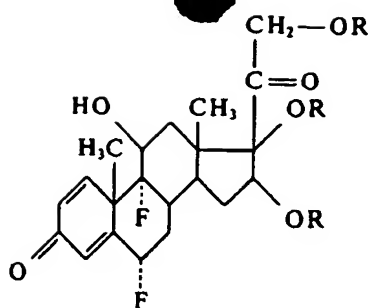


der Verbindungen der Struktur (VII) und den Aldehyden:

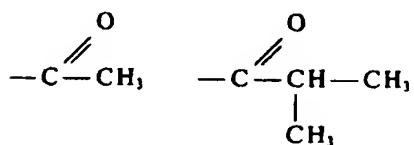


der Verbindungen der Struktur (VIII), die zu den entsprechenden, oben erwähnten C-16-, C-17-Acetalen reagiert. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator durchgeführt, und das entsprechende (22 S)-Epimer wird erhalten, wobei die Mischung mittels eines Verfahrens gereinigt wird, indem die Auflösung des Rohproduktes in 5/3 (v/v) Ethanol/Aceton-Mischung in einem Verhältnis von 5 g zu 80 ml der obengenannten Lösungsmittelmischung und das Umkristallisieren mit 80 ml Wasser, das innerhalb von 6 h unter kräftigem Rühren hinzugefügt wird, erfolgt.

9. Die Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und (II) nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 und 6 sind durch folgende Formeln gekennzeichnet:



in welchen R aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:



10. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 und 6, die als anti-entzündliches Medikament eingesetzt wird.

11. Eine therapeutische Anwendung der Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 und 6 auf anti-entzündlichen, pharmakologischen Aktivitäten basierend und gekennzeichnet durch:

- geringen, systemischen Glukokortikoid-Effekt
- lokale pharmakologische Aktivität, die größer ist als die Referenzstandarde
- therapeutischen Index, der größer ist als die für die Referenzverbindungen bestimmten.

12. Ein medizinisches Agens mit lokaler glukokortikoider, pharmakologischer Aktivität nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 und 6 in Form eines diastereomeren Gemisches oder ein (22 R)- oder (22 S)-Epimer enthält.

13. Verschiedene pharmazeutische Präparate, die in der vorliegenden Erfindung als nicht einschränkende Beispiele offenbart sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 und 6 und ein für die entsprechende Verbindung geeignetes Bindemittel enthalten.

14. Eine Methode zur Behandlung und Kontrolle der Entzündungszustände in Säugetieren, einschließlich im Menschen, gekennzeichnet durch lokale Verabreichung einer effektiven Dosierung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 und 6.

15. Die in dieser Erfindung enthaltenen Ansprüche 1 bis 14 beanspruchen verschiedene Verbindungen, ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, die diese Verbindungen enthalten und ihre therapeutische Anwendung in der Behandlung und Kontrolle von Entzündungszuständen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**